

# Maladie coronaire de la femme

A.-C. Martin, J. Monségu

*La maladie coronaire de la femme est devenue depuis plusieurs années un réel problème de santé publique. Si elle survient plus tardivement que chez l'homme, elle n'épargne pas la femme jeune chez qui sa gravité est plus importante. Dominée par trois facteurs de risque que sont le tabac, l'hypertension artérielle et le diabète, elle se singularise sur le plan physiopathologique par la présence d'une atteinte macrovasculaire (athérome classique) et/ou microvasculaire (anomalies de la microcirculation). Plus souvent révélée par une présentation chronique, les tableaux cliniques sont plus volontiers atypiques, source d'erreur diagnostique, alors que les syndromes coronaires aigus sont moins fréquents que chez l'homme. L'approche diagnostique non invasive est souvent plus délicate et moins « rentable » que chez l'homme, et doit s'inspirer d'algorithmes logiques prenant en considération les différents éléments probabilistes de la maladie coronaire (facteurs de risque, symptomatologie, électrocardiogramme basal, capacité présumée d'effort). Le pronostic est quant à lui plus péjoratif, notamment dans l'infarctus où la mortalité féminine est plus élevée que chez l'homme. Il n'existe aucune spécificité thérapeutique chez la femme, en revanche on dénote une large sous-utilisation des traitements ayant démontré leur efficacité chez l'homme, mais aussi des techniques de revascularisation surtout dans les syndromes coronaires aigus, expliquant en partie la surmortalité. Le traitement hormonal substitutif, longtemps crédité d'un bénéfice dans la prévention, n'a pas confirmé son efficacité dans les études prospectives.*

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Angor ; Infarctus ; Femme ; Épidémiologie ; Pronostic ; Revascularisation

## Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	1
■ Physiopathologie	2
■ Facteurs de risque de maladie coronaire chez la femme	2
■ Présentation clinique de la maladie coronaire chez la femme	3
■ Place des examens complémentaires	3
Électrocardiogramme d'effort	3
Échocardiographie de stress	4
Scintigraphie myocardique	4
Nouvelles imageries	4
Coronarographie	4
■ Pronostic	4
■ Traitement	4
■ Conclusion	6

## ■ Introduction

Dans la plupart des pays industrialisés, la maladie cardiovasculaire largement dominée par les cardiopathies ischémiques est la première cause de décès dans les deux sexes. Une récente estimation du Center for Disease Control révèle que 38 % des morts chez la femme sont dus à la maladie cardiovasculaire contre 22 % pour les cancers toutes causes confondues. Alors que la morbidité liée à la maladie coronaire régresse chez l'homme depuis trois décennies, le même constat n'est pas

observable chez la femme. Plusieurs données émergent des études récemment menées : tout d'abord les femmes sont peu informées de leur risque à développer une maladie coronaire, ensuite celle-ci présente des spécificités en termes de présentation, diagnostic, traitement et pronostic.

De « maladie de l'homme », la maladie coronaire est devenue un « fléau de la femme », tuant une femme toutes les 6 minutes en Europe, et une femme toutes les minutes aux États-Unis.

## ■ Épidémiologie

On sait aujourd'hui que les femmes sont moins exposées que les hommes du même âge à développer une maladie coronaire athéromateuse ; cependant, en France et pour l'année 1999, celle-ci est la cause principale de décès et de handicap dans les deux sexes : 8,4 % des décès (7,6 % chez la femme et 9,1 % chez l'homme) représentant 2 % des hospitalisations.

La prévalence de la maladie est nettement supérieure chez les hommes jeunes par rapport aux femmes du même âge (sex-ratio à 4,9), mais cette différence se réduit avec l'âge et à 85 ans le sex-ratio n'est plus que de 1,4 [1]. En moyenne, chez la femme de moins de 70 ans, la maladie coronaire survient 10 à 15 ans plus tard. Alors que la fréquence des infarctus chez la femme est moins élevée que chez l'homme, de l'ordre d'un rapport de 4 à 5, le risque de décès au décours d'un événement coronaire aigu est plus important chez la femme, ce d'autant qu'il s'agit de sujets jeunes (9 % versus 5,5 % dans la tranche 35-44 ans).

Plusieurs phénomènes épidémiologiques préoccupent la communauté médicale. Tout d'abord, cette augmentation de la prévalence de la maladie coronaire chez la femme n'est pas

seulement liée à l'augmentation de leur espérance de vie puisqu'il s'agit de la première cause de mortalité chez la femme à tout âge [2]. D'autre part, on constate depuis une vingtaine d'années, une augmentation croissante des décès des femmes due à la maladie coronaire.

## ■ Physiopathologie

De nombreuses données permettent aujourd'hui d'impliquer la microcirculation en plus de l'athérome dans la genèse de la maladie ischémique chez la femme et de penser que cette atteinte vasculaire (macro- et microcirculatoire), même en l'absence de lésion coronaire significative, est plus sévère que celle des hommes [3].

Si la structure des vaisseaux, de diamètre plus étroit, et ce indépendamment de la taille corporelle, s'associe souvent à un remodelage impliquant les hormones sexuelles, la quantité d'athérome est plus importante chez la femme. Mais contrairement à l'homme, cet athérome est diffus et ne crée pas de lésions significatives identifiables à la coronarographie. Cette athéromatose est aussi à l'origine de résistances anormales contribuant à l'ischémie. D'autre part, des anomalies de structure ont aussi été mises en évidence contribuant aux altérations de la microcirculation.

Au-delà de l'organique, des anomalies fonctionnelles sont aussi présentes chez la femme, tant au niveau de l'endothélium, qu'au niveau des muscles lisses. Dans l'étude WISE [4], plus de la moitié des femmes testées avec de l'acétylcholine lors de la coronarographie avait une dysfonction endothéliale, responsable d'une perte de l'homéostasie de la paroi à laquelle est rattachée l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cette dysfonction est responsable au niveau de la microcirculation d'une limitation de la perfusion myocardique. Il a été montré que les œstrogènes par leur effet vasodilatateur avaient un rôle dans la physiologie de la fonction endothéliale. Ainsi, l'hypo-œstrogénie relative observée lors de la ménopause contribue à l'atteinte de la microcirculation à l'origine d'une ischémie myocardique sans lésion des artères épicaardiques. Par ailleurs, il a été démontré dans l'étude WISE que l'existence d'une dysfonction endothéliale était un facteur prédictif indépendant de survenue d'événements cardiovasculaires à moyen terme quels que soient les facteurs de risque et l'étendue de la maladie coronaire. Malheureusement, les moyens actuels dont nous disposons pour évaluer la fonction endothéliale sont invasifs, laborieux et peu reproductibles empêchant leur utilisation en pratique courante.

Les manifestations suggérant des altérations des muscles lisses des parois vasculaires sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme (spasme coronaire, phénomène de Raynaud, migraine). La diminution de la réserve de flux coronaire, c'est-à-dire la capacité d'augmenter le flux sanguin coronaire en réponse à un stress, a été observée chez de nombreuses femmes dans l'étude WISE suggérant aussi une atteinte de la relaxation des muscles lisses des parois des petits vaisseaux. L'hypertension artérielle (HTA), le diabète et les autres facteurs de risque fréquemment présents chez la femme ménopausée sont associés à une atteinte de la microcirculation, mais ne sont responsables qu'à hauteur de 20 % de la diminution de la réserve coronaire, indiquant que d'autres facteurs, encore méconnus influencent le fonctionnement de la microcirculation.

## ■ Facteurs de risque de maladie coronaire chez la femme

Quel que soit le sexe, la maladie coronaire est une maladie plurifactorielle. Selon l'étude INTERHEART [5], le contrôle de ces facteurs de risque permettrait d'éviter neuf infarctus sur dix. Cependant, il est clair aussi que leur présence ne permet pas de prédire avec exactitude, ni l'existence et l'étendue des lésions coronaires, ni la survenue d'événements cardiovasculaires.

Le projet MONICA [6] fait ressortir une plus faible prévalence des facteurs de risque chez la femme, mais en revanche chez la femme coronarienne certains sont plus fréquents, dont le diabète et l'HTA.

Le tabac, par ses effets sur l'inflammation, la thrombose, le stress oxydatif, le profil lipidique et hormonal (anti-œstrogène), contribue à 17 % des morts chez les femmes aux États-Unis et principalement par événement cardiovasculaire. Les femmes fumeuses ont en effet un risque multiplié par 6 à 9 de faire un infarctus par rapport aux femmes non fumeuses, d'autant qu'elles sont jeunes. L'étude MRFIT (*multiple risk factor intervention trial*) a montré qu'après 2 années de sevrage tabagique, le risque de mourir d'une maladie coronaire était diminué de moitié [7, 8].

Le diabète, facteur de risque cardiovasculaire majeur, est à l'origine après ajustement sur l'âge, d'une surmortalité coronaire très significative (risque multiplié par 2 chez l'homme et par 3,5 chez la femme). On a montré récemment que le diabète est associé à une dysfonction endothéliale et à des anomalies plaquettaires impliquées dans la physiopathologie de la maladie coronaire.

Le profil lipidique chez la femme est influencé par son statut hormonal et varie donc au cours de la vie. Les femmes jeunes ont un *low density lipoprotein* (LDL)-cholestérol plus bas et un *high density lipoprotein* (HDL)-cholestérol plus haut que les hommes au même âge, par effet œstrogénique. L'augmentation du LDL et du cholestérol total, caractéristique d'un âge plus avancé, n'est que faiblement associée à la maladie coronaire chez la femme, surtout en dessous de 55 ans. Plus récemment, l'hypertriglycéridémie est apparue comme un facteur de risque indépendant de maladie ischémique chez les femmes, souvent associée à un diabète de type 2 et une obésité.

Le risque de développer une maladie coronaire est étroitement lié au niveau de la tension artérielle et particulièrement à celui de la pression systolique. L'HTA s'inscrit comme un facteur de risque très fréquent, rencontré dans 60 à 70 % des cas d'infarctus féminin. Son traitement est à l'origine d'une réduction du risque coronarien.

Plus que l'obésité androïde, le syndrome métabolique (incluant une insulino-résistance, une dyslipidémie, une HTA et une obésité abdominale) doit être considéré comme un facteur de risque de la maladie coronaire de la femme, avec un risque multiplié par deux de faire un événement cardiovasculaire dans les 4 années à venir par rapport aux femmes au statut métabolique normal [9]. Il permet en outre de prédire la sévérité de la maladie coronaire et le taux de survie sans événement. La présence d'au moins trois des critères suivants définit cette entité :

- tour de taille > 90 cm ;
- triglycérides > 150 mg/dl ;
- HDL cholestérol < 50 mg/dl ;
- HTA (pression artérielle systolique > 130 mmHg ou pression artérielle diastolique > 85 mmHg ou traitement antihypertenseur, glycémie > 110 mg/dl).

Le statut hormonal occupe une place importante dans la maladie coronaire de la femme [10, 11]. La production endogène d'hormones sexuelles, dont l'œstrogène, est à l'origine d'une action protectrice vis-à-vis de la maladie coronaire (rôle sur l'hypertrophie cellulaire et l'élasticité des parois artérielles, propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes). L'étude WISE [4] a démontré qu'une hypo-œstrogénie d'origine hypothalamique chez des femmes préménopausiques était associée à un risque relatif de 7,4 de développer une maladie coronaire.

Par ailleurs, de nouveaux marqueurs du risque ont été étudiés afin d'améliorer le diagnostic précoce de la maladie coronaire athéromateuse. Certains marqueurs biologiques de l'inflammation, en particulier la CRP haute sensibilité et l'interleukine 6 ont été associés à une augmentation du risque relatif de faire un événement vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Leur accessibilité (standardisation des méthodes de mesures, reproductibilité, faible coût) en rendra possible l'utilisation ultérieure en pratique courante.

## ■ Présentation clinique de la maladie coronaire chez la femme

Parmi les aphorismes concernant la maladie coronaire de la femme, certains d'entre eux trouvent une confirmation dans les travaux scientifiques. Ainsi, l'étude WISE [4] met en exergue une présentation clinique différente chez la femme et une performance diagnostique des examens paracliniques moins élevée. L'évaluation de la douleur thoracique chez la femme a longtemps été parasitée par notre volonté de lui appliquer la définition d'« angor typique » décrite chez l'homme. Cette description livresque de l'angine de poitrine comme une douleur thoracique rétrosternale en barre irradiant aux bras est en effet applicable aux deux sexes mais présente des différences de fréquence, d'intensité, de circonstances de survenue [12]. Elle est, en effet rarement décrite comme premier symptôme chez la femme qui se plaint, le plus souvent, de prodromes aspécifiques : fatigue, manque d'énergie, souffle court, troubles du sommeil. L'élément discriminant réside dans le fait que cette douleur angineuse n'a pas souvent de lien avec l'effort chez la femme et qu'elle est le plus souvent perçue lors des activités quotidiennes ou d'un stress psychologique. Ce critère serait une source importante de sous-évaluation et de retard au diagnostic. Les signes cliniques sont d'autant plus trompeurs que les patientes sont très jeunes. En revanche, la symptomatologie des syndromes coronaires aigus (SCA) diffère peu chez l'homme, mais dans plus de la moitié des cas, les femmes qui se présentent avec un infarctus n'ont jamais ressenti de douleurs thoraciques préalables. Notons que le mode d'entrée dans la maladie coronaire diffère selon le sexe, avec plutôt de l'angor ou des symptômes atypiques chez la femme, alors qu'il est plus fréquent de retrouver un mode de présentation aigu de type infarctus ou mort subite chez l'homme.

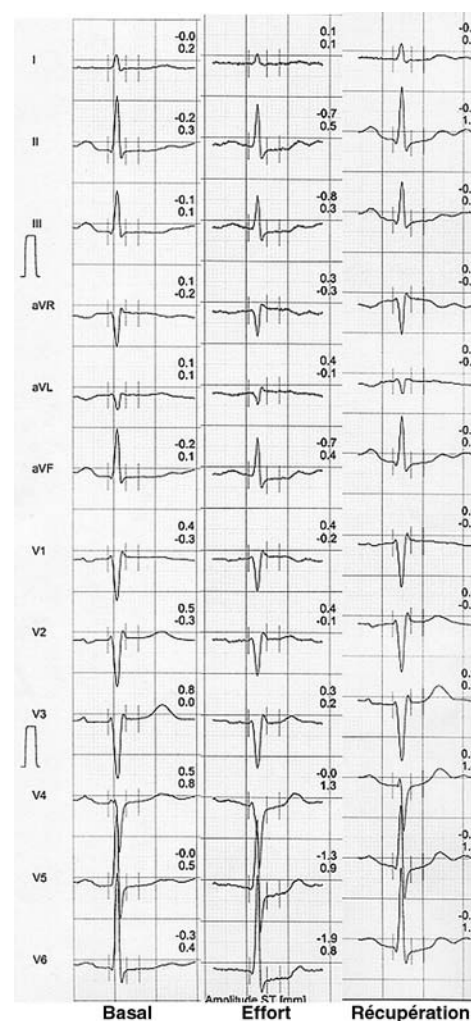
La différence liée au sexe dans la symptomatologie douloureuse de la maladie coronaire a été étudiée et rapportée au rôle des œstrogènes dans la modulation de la nociception. En effet, un taux élevé d'hormones est associé au niveau cérébral à une plus grande libération d'endorphines et d'enképhalines qui inhibent le stimulus douloureux [13].

Deux entités spécifiques méritent d'être rapportées car quasi exclusivement féminines : le syndrome X et le Tako-Tsubo. La première se caractérise par des douleurs thoraciques associées à une épreuve d'effort positive avec un sous-décalage de ST souvent important et des coronaires angiographiquement normales. Sur le plan physiopathologique, une dysfonction endothéliale ou une vasoréactivité anormale sont admises. Le syndrome de Tako-Tsubo, décrit de façon récente, survient à l'occasion d'un facteur émotionnel et associe un syndrome douloureux thoracique prolongé mimant une nécrose myocardique, avec un flux enzymatique bref et modéré, sur un réseau coronaire normal mais s'accompagnant d'une akinésie régionale (le plus souvent apicale), réversible.

Concernant la mort subite, on remarque de façon récente une augmentation alarmante des morts subites chez les jeunes femmes [14]. Alors que la tendance est à la baisse, quel que soit le sexe, chez les adultes de plus de 35 ans, on observe une augmentation de 21 % en 10 ans du taux de morts subites chez les femmes de 35 à 44 ans alors même que celui-ci diminue de 2,8 % chez les hommes du même âge. Néanmoins, on ne retrouve chez la femme ayant fait une mort subite que 45 % de cause ischémique, alors que chez l'homme 8 fois sur 10 l'étiologie coronaire est présente [15].

## ■ Place des examens complémentaires

Le manque de corrélation chez la femme entre les symptômes et les tests fonctionnels conventionnels corrobore le fait que ces tests, développés suite à des études à prédominance masculine,



**Figure 1.** Électrocardiogramme (ECG) d'effort positif électriquement chez une patiente de 59 ans présentant des douleurs thoraciques atypiques, avec sous-décalage significatif du segment ST en V5 et V6 pour un niveau d'effort satisfaisant de 125 W, mais sous-maximale (85 % de la fréquence maximale théorique).

sont moins fiables pour le diagnostic de la maladie athéromateuse chez la femme. Néanmoins, une stratégie cohérente doit être de mise afin d'éviter la tentation d'une exploration angiographique inutile.

## Électrocardiogramme d'effort

L'électrocardiogramme (ECG) d'effort a, chez la femme, une faible précision diagnostique de lésions athéromateuses significatives [16] avec une sensibilité et une spécificité de 60 % (contre 80 % chez l'homme) en raison d'une plus faible capacité d'effort ne permettant pas d'atteindre une fréquence cardiaque suffisante pour démasquer une ischémie, de modifications du segment ST ou de troubles de la repolarisation sur l'ECG de repos, d'un voltage des QRS plus faible (Fig. 1). D'autre part, le statut hormonal influe sur le résultat de cet examen. En effet, chez la femme non ménopausée, les œstrogènes endogènes ont un effet digoxine-like qui provoque des modifications du segment ST à l'origine de faux positifs ; de plus, chez ces femmes, les signes cliniques et ECG semblent varier avec le cycle menstruel : le milieu de cycle est associé à une augmentation de la fréquence, de l'intensité et de la sévérité de l'ischémie électrique. Chez les femmes ménopausées, la prévalence de la maladie coronaire augmentant, il en résulte une meilleure valeur prédictive du test d'effort. Le traitement hormonal substitutif (THS), aux propriétés vasodilatatrices, est quant à lui responsable de faux négatifs. Moins contributive que chez l'homme, la réalisation d'une épreuve d'effort doit s'appliquer aux patientes ayant un ECG de repos subnormal et des



**Tableau 1.**  
Répartition des lésions coronaires.

	CASS (18) Femmes / Hommes	EURO HEART SURVEY (23) Femmes / Hommes
Monotronculaire	33,8 % / 25,5 %	46 % / 30 %
Bitronculaire	30,9 % / 32,5 %	22 % / 32 %
Tritronculaire	35,3 % / 42 %	32 % / 38 %

capacités physiques permettant la réalisation d'un effort modéré à important car les paramètres les plus prédictifs de maladie athéromateuse et de son pronostic sont la durée de l'exercice réalisé et la fréquence cardiaque en récupération. Une autoévaluation de la capacité à réaliser un effort suffisant a été proposée [4], reposant sur des critères d'activité de la vie quotidienne : DASI (Duke Activity Status Index). Ainsi, on considère qu'une femme ayant un score de 5 METs selon l'évaluation de DASI, est capable de réaliser un test d'effort contributif.

## Échocardiographie de stress

Elle s'est révélée être beaucoup plus précise chez la femme pour diagnostiquer une maladie coronaire avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 84 % et 76 %. D'autre part, cet examen où le stress est le plus souvent induit pharmacologiquement avec la dobutamine, présente un intérêt pronostique (l'étendue des anomalies cinétiques étant corrélée à l'augmentation de la mortalité) et apparaît au premier plan dans les nouvelles stratégies diagnostiques. Ainsi, est-il recommandé chez les femmes symptomatiques avec un risque intermédiaire et un ECG de repos anormal [17].

## Scintigraphie myocardique

La scintigraphie myocardique utilisant le technétium 99 trouve une place privilégiée dans l'arbre décisionnel diagnostique. En effet, dans l'histoire naturelle de l'ischémie myocardique, les troubles de la perfusion précèdent les modifications électriques ou les anomalies de la cinétique segmentaire. Cet examen, d'effort ou pharmacologiquement induit, est très sensible à condition que le stress obtenu soit suffisant, mais sa spécificité est influencée par l'obésité et l'atténuation responsable de faux positifs.

## Nouvelles imageries

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque [7] de par sa meilleure résolution spatiale, permet de différencier les défauts de perfusion sous-endocardique (première manifestation de l'ischémie myocardique) et épicaudique et, couplée au phosphore 31, permet une évaluation métabolique de l'ischémie myocardique. La place du scanner coronaire reste encore en cours d'évaluation mais devrait satisfaire une approche non invasive diagnostique, singulièrement avec l'apport des appareils de dernières générations à haute résolution.

## Coronarographie

La coronarographie, dont le « rendement » reste inférieur chez la femme par rapport à l'homme avec une plus grande fréquence de coronaires normales, permet de singulariser l'anatomie coronaire féminine : artères de plus petit calibre, volontiers hélicinées, avec un trajet intramyocardique plus fréquent et une collatéralité moins développée. La répartition lésionnelle [18] fait ressortir une prédominance des lésions mono- ou bitronculaires d'autant plus marquée que les femmes sont jeunes (Tableau 1).

La confrontation épreuve d'effort-coronarographie chez 976 femmes symptomatiques a permis de retrouver au moins une lésion coronaire significative chez 19 %, 35 % et 85 % des femmes à bas, intermédiaire et haut risque, respectivement. Ainsi, l'American Heart Association/American College of

Cardiology recommande, chez les femmes symptomatiques à haut risque, la réalisation d'une coronarographie comme examen de référence alors qu'il est préférable, chez les femmes à risque intermédiaire de compléter cette première évaluation par un examen d'imagerie cardiaque. Lorsque la présentation douloureuse est typique, il existe une maladie athéromateuse angiographique dans 65 % des cas (pour 90 % chez l'homme) alors qu'une présentation atypique ne révèle que 30 % de lésions coronaires significatives.

Une proposition algorithmique d'exploration d'une douleur thoracique peut être proposée chez la femme, reposant sur une stratification du risque, les critères cliniques et l'ECG (Fig. 2).

## Pronostic

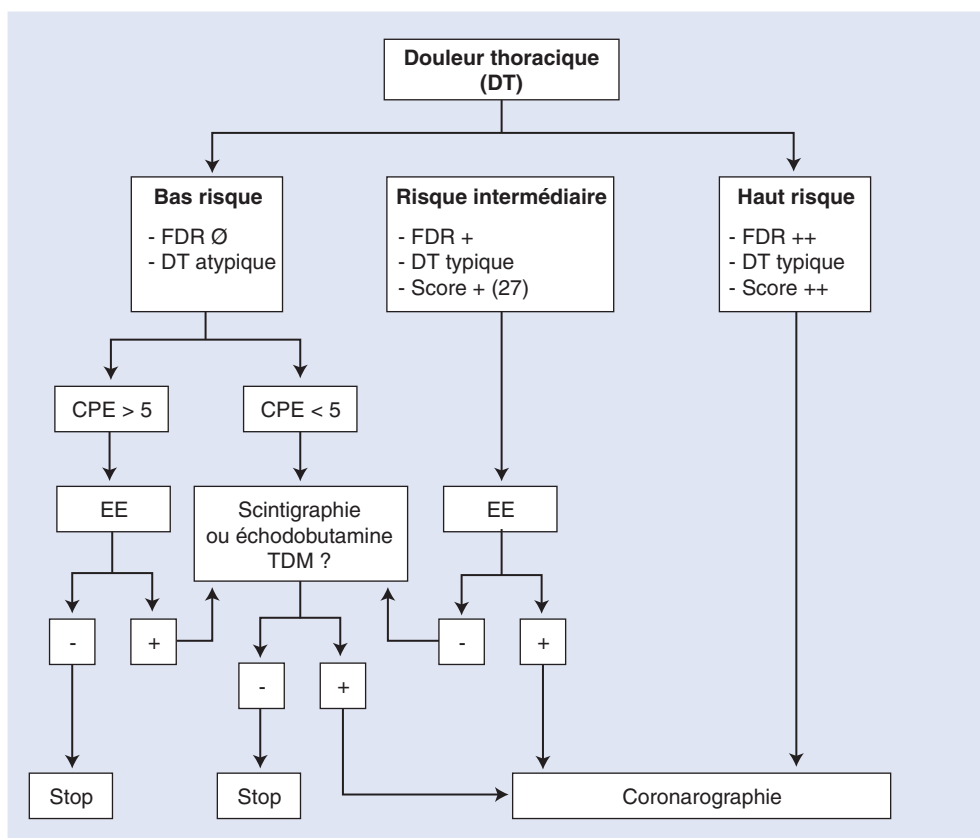
L'exclusion trop fréquente des femmes des grands essais cliniques rend l'évaluation pronostique difficile. D'une façon globale, la maladie coronaire est d'un plus mauvais pronostic chez la femme que chez l'homme [19, 20]. Parmi les explications, on retrouve des causes liées au statut clinique des patientes (âge, gravité de la maladie et notamment acuité de la présentation, comorbidités associées), mais aussi au système de soins proposant une prise en charge moins performante chez la femme. Néanmoins, il convient de distinguer l'évolution de l'angor stable féminin dont le pronostic est sensiblement similaire à celui de l'homme, du pronostic des syndromes coronaires aigus (SCA) où la surmortalité est bien présente chez la femme. Cette surmortalité à la phase initiale, après différents ajustements aux variables que sont l'âge, les états comorbides et la gravité initiale de l'accident coronaire aigu, fait ressortir une surmortalité d'environ 7 % chez la femme, avec une fréquence plus marquée d'insuffisance cardiaque et de choc cardiogénique, alors que l'altération de la fonction ventriculaire gauche systolique est moins marquée. À j28 d'un épisode aigu d'infarctus, la surmortalité féminine persiste quelle que soit la tranche d'âge (Fig. 3) [21]. Un autre élément mérite d'être souligné : les femmes jeunes présentant un infarctus sont à plus haut risque de décès que les femmes plus âgées et une étude récente rapporte que le risque relatif de décès augmente de 11 % par diminution de tranche d'âge de 5 ans. À long terme, les courbes globales de mortalité se rejoignent, sauf chez les femmes de moins de 60 ans où la létalité reste significativement supérieure. Enfin, soulignons une inégalité supplémentaire chez la femme de race noire dont le pronostic de la maladie coronaire est significativement plus défavorable que celui de l'homme et/ou de la femme de race blanche.

Après revascularisation, le pronostic à long terme est paradoxalement identique dans les deux sexes malgré une extension et une sévérité moins importantes de la maladie coronaire, une fonction ventriculaire gauche conservée et des artères coronaires plus souvent angiographiquement normales, facteurs habituellement prédictifs d'un meilleur pronostic.

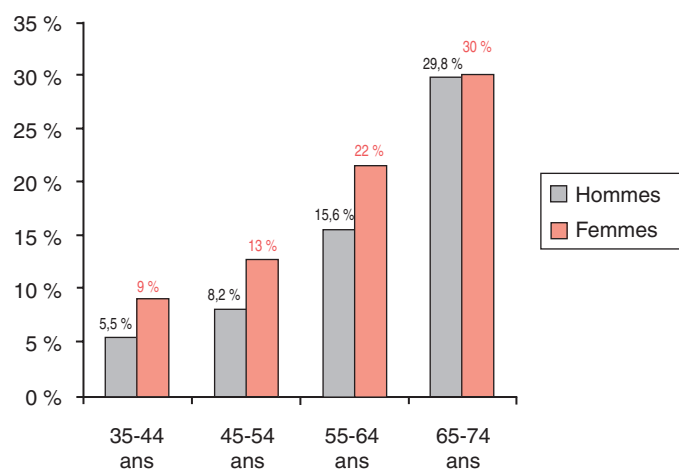
## Traitement

Si les buts, les moyens et les indications n'ont a priori rien de spécifique chez la femme, sous réserve des résultats de futurs grands essais à venir incluant sans restriction les femmes, il convient de mettre l'accent sur les différences de prise en charge de la cardiopathie ischémique et sur les résultats obtenus par la revascularisation chez la femme [22].

La prise en charge de la maladie coronaire est de façon globale moins performante chez la femme. Dans les SCA, outre des délais de mise en route du traitement plus longs, le recours aux techniques invasives est significativement réduit, tant dans l'approche diagnostique que thérapeutique ; l'absence de revascularisation dans l'infarctus féminin serait responsable d'environ 25 % de la surmortalité en France. Dans l'angor stable, la cohorte de l'Euro Heart Survey [23] confirme les mêmes données avec un recours aux explorations non invasives et invasives moins fréquent chez la femme. L'approche thérapeutique diffère aussi avec moins de revascularisation, mais aussi un traitement médical moins conforme aux données de la



**Figure 2.** Arbre décisionnel. Prise en charge diagnostique d'une douleur thoracique chez la femme. FDR : facteurs de risque ; EE : épreuve d'effort ; CPE : capacité présumée d'effort (METs) ; TDM : scanner coronaire.



**Figure 3.** Projet MONICA français. Mortalité de l'infarctus du myocarde à 28 jours [23].

littérature, tant en prévention primaire que secondaire, alors qu'il n'existe aucune donnée sur une efficacité inférieure chez la femme des différentes stratégies thérapeutiques utilisées chez l'homme, que ce soient les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Tableau 2). En prévention secondaire, l'impact des statines est au moins aussi efficace chez la femme que chez l'homme ; en revanche, en prévention primaire, l'exclusion des femmes des grandes études ne permet pas de donner une réponse aussi affirmative, mais semble probable.

La question de la revascularisation soulève toujours de nombreuses discussions quant aux risques et aux résultats de la chirurgie ou de l'angioplastie [24]. Cette année, aux États-Unis, 150 000 femmes ont bénéficié d'un pontage aortocoronarien et 360 000 d'une angioplastie. Si la mortalité périopératoire et la morbidité sont plus élevées chez la femme que chez l'homme [25], cette différence, longtemps attribuée à l'âge plus élevé des femmes au moment de leur prise en charge ainsi qu'à la prévalence plus importante de leurs facteurs de risque et

**Tableau 2.**

Euro Heart Survey. Différences de prise en charge thérapeutique selon le sexe dans l'angor stable [23].

	Femmes (n = 1582)	Hommes (n = 2197)	p
Aspirine	73 %	81 %	< 0,001
Bêtabloquant	45 %	51 %	< 0,001
Statine	65 %	67 %	0,21
Revascularisation	13 %	29 %	< 0,001

comorbidités, est aussi en partie expliquée par les difficultés techniques rencontrées lors de ces procédures notamment liées à un diamètre significativement plus petit des coronaires, rendant ainsi le geste de revascularisation plus complexe et plus aléatoire.

Entre 1980 et les années 1990, plusieurs registres ont mis en évidence des différences liées au sexe après angioplastie avec, chez la femme, un taux de succès de la procédure plus faible, un taux de mortalité hospitalière plus élevé et des complications (décès, dissection, thrombose aiguë, fibrillation ventriculaire) plus importantes. Des études plus récentes montrent, quant à elles, une amélioration globale des résultats, fruit des progrès technologiques dans le matériel et de l'expérience croissante des opérateurs.

Si on s'intéresse au critère de la resténose clinique et/ou angiographique, les résultats obtenus chez la femme semblent meilleurs (14,8 % versus 17,5 % et 28,9 % versus 33,9 %) que chez l'homme, malgré un diamètre plus petit et une prévalence plus marquée du diabète. L'effet protecteur des œstrogènes atténuant la réponse de la paroi artérielle à la lésion créée lors de l'angioplastie et leur rôle accélérateur de la croissance des cellules endothéliales à l'origine d'une augmentation de production de NO sont deux explications. Une limite doit être apportée à ce meilleur résultat angiographique par rapport à l'homme : le suivi des femmes, moins efficient avec moins de contrôle, introduisant un biais dans l'appréciation du résultat post-procédure. Concernant l'utilisation des stents actifs, ils réduisent le taux de resténose dans les deux sexes mais aucune

étude n'a réellement apprécié l'existence d'une éventuelle différence liée au sexe. Le bénéfice d'un traitement antiagrégant plaquettaire adjuvant par inhibiteurs des récepteurs aux glycoprotéines IIb-IIIa est lui aussi certain dans les deux sexes, mais associé chez la femme à un plus grand nombre de complications hémorragiques mineures et majeures.

L'essai PAMI-1 est la première étude multicentrique qui a comparé l'angioplastie primaire à la thrombolyse et qui a étudié les différences liées au sexe. Chez les femmes, la mortalité hospitalière est 3,3 fois plus élevée comparée à celle des hommes, principalement à cause d'un taux de mortalité plus élevé chez les femmes de plus de 65 ans thrombolysées. À l'inverse, il n'existe pas de différence homme/femme dans les résultats postangioplastie. Chez les femmes de plus de 65 ans, l'angioplastie primaire est associée à une réduction de la mortalité par rapport à la fibrinolyse (22 % versus 6 %).

L'analyse des résultats de la chirurgie coronaire, en dépit d'une tendance à la diminution, met en exergue une mortalité opératoire qui reste plus élevée chez les femmes avec un risque relatif de 4,4. Cependant, la différence de sexe n'apparaît pas comme un facteur de risque indépendant de mortalité opératoire après ajustement à la surface corporelle, à l'âge, au diamètre des artères coronaires et aux facteurs de risque. Néanmoins, si la survie à long terme est identique pour les deux sexes, les femmes restent plus symptomatiques que les hommes, ont un risque d'occlusion de pontage plus élevé et nécessitent par la suite plus de revascularisation. En termes de complications, per- et périopératoires, de nombreuses études ont démontré une incidence plus élevée d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie, de recours à une ventilation mécanique prolongée et d'insuffisance cardiaque. À long terme, leur capacité fonctionnelle ainsi que leur équilibre psychologique sont altérés de façon plus péjorative que chez les hommes [26].

Quelle place réserver au traitement hormonal substitutif (THS) ? Il se discute devant les éléments physiopathologiques connus concernant l'effet bénéfique des œstrogènes endogènes. Presque toutes les études épidémiologiques [10, 11] ont montré un effet positif de ce traitement sur le risque et le développement de la maladie coronaire chez la femme ménopausée. Mais les essais thérapeutiques randomisés menés récemment ont échoué à montrer une réduction significative du nombre d'événements coronaires lié à l'utilisation du THS. Les principales conclusions qui émanent de ces essais sont l'existence d'un

effet nocif précoce (thrombogenèse majorée et remodelage vasculaire négatif), suivi d'un bénéfice plus tardif (modifications métaboliques et de la fonction artérielle). Cependant, des études complémentaires sont nécessaires afin de discerner le type, la dose, la voie d'administration et la durée de ce traitement qui pourrait confirmer un bénéfice cardiovasculaire. Dans l'état actuel de nos connaissances, les preuves sont insuffisantes pour justifier l'emploi d'un THS pour la prévention et le traitement de la maladie coronaire chez les femmes ménopausées.

## ■ Conclusion

Moins fréquente que chez l'homme, la maladie coronaire de la femme est tout aussi grave et responsable d'une mortalité importante. Sa prévalence croissante, notamment chez la femme jeune, la positionne en véritable fléau de santé publique. Bien que polyfactorielle, l'HTA et le diabète dominent les facteurs de risque. Sa prise en charge, trop souvent ralentie par de vieux adages, est très largement perfectible tant sur le plan du diagnostic que sur les solutions thérapeutiques à mettre en œuvre [27].



## ■ Références

- [1] Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;**286**:708-13.
- [2] Kuster GM, Buser P, Osswald S, Kaiser C, Schonenberger R, Schindler C, et al. Comparison of presentation, perception, and six-month outcome between women and men more than 75 years of age with angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;**91**:436-9.
- [3] Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Sopko G, et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**(suppl3):S30-S35.
- [4] Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**(suppl3):S21-S29.
- [5] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;**364**:937-52.
- [6] MONICA. *Monograph and Multimedia sourcebook – World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002*. Geneva: WHO; 2003.
- [7] Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part I: Gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**(suppl3):S4-S20.
- [8] Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;**109**:672-93.
- [9] Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006;**92**(suppl3):iii5-iii9.
- [10] Minson CT, Kaplan P, Meendering JR, Torgrimson BN, Miller NP. Comments on women, hormones, and clinical trials: a beginning, not an end. *J Appl Physiol* 2006;**100**:373.
- [11] Collins P. Risks factors for cardiovascular disease and hormone therapy in women. *Heart* 2006;**92**(suppl3):iii24-iii28.
- [12] Lockyer L. Women's interpretation of their coronary heart disease symptoms. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2005;**4**:29-35.
- [13] Hart PL. Women's perceptions of coronary heart disease: an integrative review. *J Cardiovasc Nurs* 2005;**20**:170-6.
- [14] Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;**107**:2096-101.

## “ Points essentiels

- Première cause de décès, en augmentation croissante, avec néanmoins un sex-ratio favorable à la femme de moins de 70 ans.
- Une physiopathologie différente avec une athéromatose classique associée ou non à une atteinte de la microcirculation.
- Une plus faible prévalence des facteurs de risque, mais une nette augmentation du tabagisme, du diabète et du syndrome métabolique.
- Un diagnostic difficile avec une présentation clinique plus atypique, des examens non invasifs moins performants que chez l'homme, faisant appel à des algorithmes décisionnels adaptés.
- Un pronostic moins bon chez la femme en partie lié à un retard diagnostique, un accès à la revascularisation limité, une méconnaissance des recommandations des bonnes pratiques cliniques. Devant toute suspicion de maladie coronaire, les mêmes moyens diagnostiques et thérapeutiques que ceux utilisés chez l'homme doivent être proposés.
- Le traitement hormonal préventif n'a pas encore fait l'objet de résultats positifs dans les essais prospectifs.